

InfoLEISH

Boletín informativo de la redLEISH - 5ª edición

Octubre de 2021

EDITORIAL

A principios del 2020 se introdujeron cambios notables en la forma de trabajar y de vivir. Los programas de salud pública y las prioridades de investigación se modificaron, y muchas actividades se suspendieron para priorizar las acciones destinadas a gestionar y controlar la pandemia de COVID-19.

La atención médica a pacientes con leishmaniasis cutánea (LC) que rutinariamente prestaban en clínicas especializadas se interrumpió y en muchos casos los pacientes fueron abandonados para afrontar la enfermedad por sí mismos.

El programa de LC de la DNDi también se ha visto afectado, lo cual ha generado atrasos, recortes presupuestarios y, en algunos casos, suspensión de actividades. A pesar de todas estas limitaciones y contratiempos, durante el período 2020-2021 se alcanzaron metas importantes.

Se inició el estudio de fase III para evaluar la combinación de termoterapia con miltefosina en Panamá, donde hasta ahora casi la mitad de los pacientes requeridos han sido ingresados. Los sitios en Brasil y Perú han también iniciado con el tamizaje e ingreso de pacientes, mientras que en Bolivia se espera iniciar durante el cuarto trimestre del 2021. A finales del 2020 se completaron los estudios preclínicos necesarios y que permitieron poder iniciar el primer estudio en humanos con el CpG-D35. Este estudio, de dosis única ascendente, se está actualmente realizando en el Reino Unido y esperamos que se complete a finales del 2021. Continuamos con estudios dirigidos para caracterizar la actividad *in vivo* e *in vitro* de los diferentes compuestos orales que se han identificado como activos frente a la leishmaniasis visceral. Esperamos que la segunda mitad de 2021 y los años venideros nos permitan avanzar en nuestros planes para ofrecer un tratamiento nuevo, seguro y eficaz para los pacientes con LC, y contribuir de esa manera al cumplimiento a la hoja de ruta 2021-2030 para las enfermedades tropicales desatendidas de la Organización Mundial de la Salud.



Sumario

- 02** Homenaje a Moacir Antônio Zini (1972-2020)
- 03** Eficacia y seguridad de la miltefosina en comparación con la anfotericina B liposomal para el tratamiento de la leishmaniasis
- 03** Seguridad y actividad clínica de Curaleish en el tratamiento tópico de la LC
- 04** Miltefosina oral en combinación con paromomicina tópica para LTA
- 05** Eficacia y seguridad de una dosis única de antimonio de meglumina intralesional y gel de paromomicina tópica en el tratamiento de la LC
- 05** Eficacia y seguridad del antimonio de meglumina intralesional para el tratamiento de la LC localizada
- 06** Avances en el desarrollo del CpG-D35
- 07** Contexto y posibilidades de la inmunoterapia en LC
- 08** Proyecto de intercambio de datos: una colaboración exitosa de la redLEISH
- 10** Avances en la estandarización y validación multicéntrica de ensayos de PCR en tiempo real
- 11** ECLIPSE: empoderando a las personas con LC
- 13** El proceso de implementación de miltefosina para el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria en Brasil

HOMENAJE A MOACIR ANTÔNIO ZINI (1972-2020)



Cuando Moacir Zini ingresó a la consulta, a mediados de la década de 1990, la especialista en enfermedades infecciosas Marcia Hueb se dio cuenta de que no tenía una historia trivial frente a ella. El contraste era evidente: por fuera, un cuerpo cubierto de lesiones y cicatrices; por dentro, una tenacidad que rara vez había visto en un paciente.

Durante casi 30 años, Moacir llevó las marcas de la leishmaniasis cutánea difusa, un tipo agresivo de la enfermedad, con muy pocos casos registrados en el municipio. Nacido en Catanduvas (Paraná, Brasil), descubrió la enfermedad desde muy joven, cuando trabajaba como cateador. “El médico me dijo: mira, la leishmaniasis está bien, peor si es malaria. Hoy veo que se equivocó”, recordó durante una conferencia en el Encuentro de Socios de DNDI, en Río de Janeiro.

El camino pronto resultó ser más tortuoso de lo previsto. El primer tratamiento con antimonio de meglumina no funcionó como se esperaba, lo que llevó a Moacir a buscar nuevas alternativas en el centro de referencia del Hospital Universitario Júlio Müllen, en Cuiabá (MT), donde trabajaba Marcia.

“En ese momento vivía en Peixoto de Azevedo, en el interior de Mato Grosso. Ya había pasado por varios tratamientos, incluidos los experimentales. De mí dependía calmarlo, ya que teníamos más preguntas que respuestas”, dijo la médica.

Moacir mapó eventos científicos sobre leishmaniasis cutánea en su estado, con el fin de acercarse a especialistas y, quizás, descubrir soluciones más efectivas para su caso. Así conoció a Ana Nilce Elkhoury, asesora regional de leishmaniasis de la Organización Panamericana de la Salud, quien lo invitó a conversar con los profesionales presentes en la capacitación que estaba realizando en la capital de Mato Grosso.

“Me impresionó la claridad del relato y decidí llevar el caso de Moacir a instituciones que desarrollaban tratamientos para la enfermedad, como la DNDI, para saber qué podíamos hacer para ayudarlo”, explicó.

La buena respuesta a la miltefosina fue un rayo de esperanza en la trayectoria de Moacir. La enfermedad había retrocedido de forma tan significativa en los primeros seis meses que era posible volver a realizar tareas aparentemente sencillas como ponerse un par de zapatos. “En nuestra boda entré descalzo a la iglesia”, recuerda la enfermera Talita Zini, su compañera durante casi 18 años.

La asociación entre los dos, por cierto, superó la relación matrimonial. Juntos, Moacir y Talita se convirtieron en activistas, creando la Asociación Brasileña de Portadores de Leishmaniasis (ABRAPLeish), la primera entidad en Brasil destinada a acoger y orientar a las personas que viven con la enfermedad. “Siempre hemos estado uno al lado del otro. Estaba muy fuerte, incluso cuando afectado por los efectos secundarios de los tratamientos”, se emocionó.

Después de más de 20 años de batalla, Moacir murió el 9 de diciembre de 2020. Dejó dos hijas y una multitud de amigos de vida y lucha. La DNDI expresa sus condolencias y, inspirada en Moacir, reafirma su objetivo de buscar tratamientos seguros, efectivos y accesibles para todas las personas que viven con leishmaniasis.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA MILTEFOSINA EN COMPARACIÓN CON LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

GLAUCIA COTA
Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil



El ensayo clínico de fase III (RE-BEC RBR-5f92vnn) abierto, aleatorizado y controlado para la evaluación de no inferioridad de la eficacia y seguridad del tratamiento de leishmaniasis mucosa con miltefosina en comparación con la anfotericina B liposomal. Se trata de un estudio multicéntrico en Brasil, con una muestra total planificada de 110 participantes, que involucra a cuatro instituciones: el Instituto René Rachou-Minas Gerais), el Hospital Universitario Júlio Müller (Mato Grosso), el Instituto de Infectología Emílio Ribas y el Hospital de Clínicas de la Universidad de San Pablo. Las ventajas potenciales de la miltefosina serían su disponibilidad por vía oral y la posibilidad de uso por parte de pacientes adultos mayores o portadores de comorbilidades. Por otro lado, la anfotericina B liposomal como tratamiento de referencia se justifica por su perfil de seguridad favorable, en comparación con el antimonio de meglumina, y por los datos de eficacia ya disponibles en publicaciones. Las intervenciones comparadas son la miltefosina durante 28 días por vía oral (50mg de dos a tres veces/día) y la anfotericina B liposomal (dosis total acumulada de 30mg/kg). Con la intención de estudiar un régimen de tratamiento intermitente, un pequeño grupo de pacientes recibirá anfotericina B liposomal.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y ACTIVIDAD CLÍNICA DEL CURALEISH PARA EL TRATAMIENTO TÓPICO DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA

LILIANA LÓPEZ, SARA ROBLEDO E IVAN VÉLEZ
Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECEET), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia.



Atendiendo la recomendación de la OMS de enfocar la investigación sobre el control de la leishmaniasis cutánea (LC) en la búsqueda de nuevos medicamentos alternativos que sean seguros, eficaces y asequibles con vía de administración oral, tópica o parenteral, con ciclos de tratamiento más cortos y menos tóxicos (1), se desarrolló el Curaleish, una formulación tópica en loción y crema que contiene extractos naturales (hidroalcohólico y glicólico para la loción y la crema, respectivamente) de

Las ramas (tallos y hojas) del árbol *Caesalpinia spinosa*, conocido con el nombre de “Tará” o “Davidivi”.

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad del Curaleish, se planea llevar a cabo un ensayo clínico de fase Ib-II en 50 voluntarios con diagnóstico confirmado de LC no complicada, quienes aleatoriamente serán asignados a recibir diariamente tres aplicaciones de loción y dos de crema durante cuatro o seis semanas. Los voluntarios serán seguidos durante seis meses.

Referencias

- (1) World Health Organization (WHO). Control of leishmaniasis. In: Sixtieth World Health Assembly. 2007. [Internet] [Consultado 2015 nov 16]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA5-SA_VHA60-Recl1/E/cover-intro-60-en.pdf



MILTEFOSINA ORAL EN COMBINACIÓN CON PAROMOMICINA TÓPICA PARA LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

JAIME SOTO, Fundación Nacional de Dermatología y Hospital Dermatológico de Jorochito, Bolivia



En Latinoamérica, cualquiera de los medicamentos antileishmianos sistémicos curan entre 50 y 85% de los enfermos con leishmaniasis cutánea cuando se emplean como monoterapia, cifras que distan mucho de lo ideal. Atendiendo la recomendación de OMS/OPS de buscar opciones terapéuticas locales y combinaciones de medicamentos, en enero de 2019 iniciamos un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego comparando tres grupos de 40 pacientes cada uno: miltefosina oral más crema de paromomicina al 15% (registro en ClinicalTrials.gov: NCT03829917).

Los pacientes procedían de distintas regiones endémicas de Bolivia y fueron internados en el Hospital Dermatológico de Jorochito durante todo el tiempo del tratamiento; posteriormente fueron seguidos durante 6 meses. Los estudios de parasitología fueron realizados en el Departamento de Parasitología de la Universidad Nacional de Colombia, donde, además de la especificación, se intentó documentar la presencia de virus de RNA de *Leishmania* (LRV). Una fundación local (Fundema) se encargó del manejo del proyecto y una fundación norteamericana (The Albert Berman Foundation for Medical Research - ABF) financió el estudio. El Programa Nacional de Leishmaniasis del Ministerio de Salud de Bolivia colaboró con los aspectos regulatorios y con la búsqueda y remisión de los pacientes, aspecto que fue coordinado y apoyado por las regionales de salud regionales de las zonas endémicas. El Comité de Bioética de la Universidad Mayor de San Simón, de Cochabamba, analizó y autorizó la realización del estudio. Catorce personas trabajamos en este proyecto.

La primera visita del primer sujeto fue el 6 de febrero de 2019 y la última visita del último sujeto incluido fue el 9 de noviembre de 2020. Terminaron el estudio 116 sujetos y se perdieron al seguimiento cuatro. Todos los sujetos fueron mayores de 12 años; 91% eran varones y 25 de 120 habían recibido tratamiento previo con antimonio de meglumina y habían fallado. En 45 de 59 aislamientos se logró el cultivo de *Leishmania* y en todas las que se pudo identificar (89%) el parásito fue *L. braziliensis*, mientras que en el 11% restante no se pudo identificar la especie. Una parte interesante del estudio consistió en comparar los resultados en las fechas programadas de seguimiento clínico de los sujetos entre lo que usualmente hacemos

en nuestro centro (visita de seguimiento a uno, tres y seis meses de terminado el tratamiento) contra lo recomendado por el grupo consultor de OMS/OPS (visita de seguimiento a los dos, cuatro y seis meses de iniciado el tratamiento). Estos son los datos que podemos comentar hasta este momento, pues ahora estamos en la fase de análisis y procesamiento.

¿Qué dificultades enfrentamos en este estudio? La más importante fue la consecución de los medicamentos, pues la oferta de miltefosina es limitada y paromomicina en crema no está comercialmente disponible. Con la experiencia previa del grupo, que ya había utilizado una crema de paromomicina de fabricación magistral en una farmacia de manipulación local, elaboramos la crema y el vehículo para este estudio usando para ello un API comprado en el mercado chino y siguiendo la metodología de desarrollo original, que es de dominio público, al que se le introdujeron algunas modificaciones. Este fue un estudio pla-

neado y ejecutado por los investigadores en el que la industria farmacéutica no participó y los medicamentos fueron adquiridos con fondos propios.

En estudios previos con crema de paromomicina al 15% como monoterapia obtuvimos una eficacia del 70%, mientras que la eficacia de miltefosina para la leishmaniasis cutánea ha variado entre 71 y 84% en los distintos estudios realizados por el grupo. Cabe esperar que el uso combinado simultáneo de estos dos medicamentos mejore la eficacia, como ha sucedido con otras combinaciones que hemos probado (miltefosina más pentamidina intralesional, por ejemplo), pero eso está aún en análisis.

En Bolivia, como en la mayoría de países de la región, estamos enfrentando un problema serio por la pérdida de efectividad de los medicamentos antileishmianos y la muy limitada oferta de nuevas moléculas, por lo que debemos buscar la manera de potenciar los medicamentos existentes para mejorar su efectividad sin incrementar los riesgos de eventuales efectos adversos severos.

Las recomendaciones actuales indican el uso de terapias sistémicas o locales como monoterapia cuando tratamos al paciente por primera vez y plantean las terapias combinadas para el manejo de las fallas terapéuticas. En mi concepto, y esta es una opinión por la que asumo la responsabilidad, debieron usarse tratamientos combinados desde el primer momento inicial porque la eficacia/efectividad de cualquiera de las monoterapias deja muchos casos sin resolver y "en leishmaniasis el primer tratamiento debiera ser el último".

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOSIS ÚNICA DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL Y PAROMOMICINA TÓPICA EN GEL EN COMPARACIÓN CON APLICACIONES INTRALESIONALES DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

GLAUCIA COTA
Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil



Con el objetivo de llenar un vacío importante del mercado farmacéutico, que es la disponibilidad de un medicamento de uso tópico para el tratamiento de lesiones cutáneas causadas por la infección por parásitos del género *Leishmania*, principalmente por las especies que circulan en las Américas, como *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis* y *L. (L.) guyanensis*, se encuentra en curso un plan de desarrollo de una formulación tópica de sulfato de paromomicina (gel) en el Instituto de Tecnología en Fármacos (Farmanguinhos) de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz). Tal iniciativa resulta de esfuerzos científicos iniciados en la Facultad de Farmacia de la Universidad Federal de Minas Gerais

Brasil, prevé iniciar el reclutamiento en 2022, para una muestra estimada de 114 participantes. El desenlace primario será definido por la epitelización completa de la lesión y será analizado en D90±7 días. Los eventos adversos serán monitoreados mediante exámenes clínicos, hemogramas, exámenes bioquímicos y electrocardiogramas. Se espera ofrecer un producto de fabricación nacional a menor costo para el tratamiento de una enfermedad olvidada que afecta a poblaciones vulnerables, permitiendo el uso domiciliario y principalmente ofreciendo una menor toxicidad, manteniendo la eficacia de las opciones terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.*

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANTIMONIATO DE MEGLUMINA POR VÍA INTRALESIONAL EN COMPARACIÓN CON LA VÍA SISTÉMICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA LOCALIZADA

MARCELO ROSANDISKILYRA Y MARIA INÉS FERNANDES,
Instituto Nacional de Infectología Evandro Chagas,
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil



El ensayo clínico multicéntrico de fase III sobre la eficacia y seguridad del antimoniato de meglumina (AM) por vía intralesional (IL) comparado con la vía sistémica (S) en siete estados brasileños. El estudio es coordinado por el Laboratorio de Investigación Clínica y Vigilancia en Leishmaniasis (LaPCLin VigLLeish) del Instituto Nacional de Enfermedades Infectiosas Evandro Chagas (INI / Fiocruz), con colaboradores de las universidades de São Paulo (USP), Mato Grosso (UFMT), Mato Grosso do Sul (UFMS), Brasília (UnB), además del Instituto René Rachou (CPOQR / Fiocruz) y la Fundación de Medicina Tropical Doctor Heitor Vieira Dourado. Cuenta con el apoyo del

CNPq / Fiocruz y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Ampliamos las recomendaciones de IL para hasta tres lesiones de hasta 5 cm, sobre articulaciones y límite máximo de 15 ml de AM por día. Realizamos tres infiltraciones de IL con un intervalo de 14 días. Durante el tratamiento los pacientes fueron evaluados de 7 en 7 días (S) o de 15 en 15 días (IL) y en los días 45; 90, 180, 360 y 720. Desenlaces: cura inicial/desenlace secundario D90 ± 7 días; epitelización completa (lesiones ulceradas); cura definitiva/desenlace primario D180 ± 14 días; epitelización completa e involucación total de la infiltración (nódulos, placas y ulceraciones). Falla terapéutica: lesión no epitelizada/cicatrizada en

estas fechas. Los eventos adversos fueron categorizados en clínicos, laboratoriales y ECG, monitoreados a partir de examen clínico, cuestionario estandarizado, exámenes de laboratorio y evaluaciones ECG periódicas en relación a la frecuencia, intensidad y asociación con el tratamiento. Se incluyeron 135 participantes. La tasa de curación de IL fue del 70,6% [IC = 0,583-0,810] por intención de tratar y del 82,8% [IC = 0,705-0,914] en el análisis por protocolo, en S fue del 59,7% [IC = 0,470-0,715] y 67,8% [IC = 0,533-0,783] respectivamente. Once participantes interrumpieron el tratamiento debido a EA (10S y 1IL). El tratamiento IL demostró ser no inferior y menos tóxico que el S.*



AVANCES EN EL DESARROLLO DEL CpG-D35

El CpG-D35 es un CpG ODN de clase A agonista de TLR9 que estimula la maduración y activación de las células dendríticas plasmocitoides y la producción de citocinas proinflamatorias como IFN- α e IFN- γ , pero tiene poco o ningún efecto sobre las células B y no fomenta la respuesta de tipo Th2.

Debido a sus propiedades, el CpG ODN D35 en combinación con quimioterapia tiene el potencial de mejorar significativamente el tratamiento de pacientes con formas complicadas de CL, y por esta razón su desarrollo fue incluido en el portafolio de la DNDi.

Los estudios de desarrollo farmacéutico han demostrado la adecuación del fármaco para usarse en los primeros estudios en humanos. Todos los estudios no clínicos se completaron a lo largo de 2020, y los resultados demostraron que el compuesto es seguro y bien tolerado en cualquiera de las tres dosis evaluadas, y que la exposición sistémica es proporcional a la dosis. No se identificaron signos clínicos ni toxicidades de órganos diana en los estudios toxicológicos. Se registraron alteraciones en el lugar de la inyección, como edemas, con todas las dosis, pero eran esperadas y reversibles dada la naturaleza del CpG ODN D35.

Se espera que los resultados del estudio de dosis única ascendente estén disponibles en Q1 2022. Si el compuesto demuestra ser seguro, tolerable y provee la respuesta inmune esperada, continuaremos a lo largo del próximo año con un estudio de dosis múltiple ascendente en sujetos con lesiones de *Leishmania*.



BYRON ARANA, DNDI

pendente para investigar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética e inmunoreactividad del CpG-D35 en individuos sanos. El estudio se lleva a cabo en el Reino Unido y el reclutamiento de los participantes comenzó en junio de 2021. Este estudio brindará información crucial para evaluar si será posible continuar con el desarrollo de este compuesto.

Entre las posibles estrategias de asociación terapéutica, el uso de inmunomoduladores tiene como base el entendimiento de que la lesión tisular en la LC se debe no únicamente a la acción del parásito, sino en gran parte a la respuesta inmunológica e inflamatoria intensa y exagerada, que también contribuye a disminuir los

CONTEXTO Y POSIBILIDADES DE LA INMUNOTERAPIA PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

El uso de medicamentos combinados en el tratamiento de enfermedades causadas por agentes intracelulares es indicado ya hace mucho tiempo para el tratamiento de la tuberculosis y de la lepra, con el objetivo de ampliar la respuesta terapéutica y disminuir la probabilidad del surgimiento de la resistencia medicamentosa. En el caso de la leishmaniasis cutánea (LC), los esquemas terapéuticos convencionales emplean solamente un fármaco, destacándose el antimonial pentavalente (Sb^v), que es el más utilizado en la mayoría de los países endémicos desde 1945. Sin embargo, las tasas crecientes de falla terapéutica, el elevado grado de toxicidad y el uso exclusivo por vía parenteral son factores que exigen el uso de otras medicaciones que lo sustituyan, o asociaciones que aumenten su eficacia y también disminuyan las dosis y toxicidad.

Entre las posibles estrategias de asociación terapéutica, el uso de inmunomoduladores tiene como base el entendimiento de que la lesión tisular en la LC se debe no únicamente a la acción del parásito, sino en gran parte a la respuesta inmunológica e inflamatoria intensa y exagerada, que también contribuye a disminuir los

procesos de reparación tisular, prolongando la cicatrización de las úlceras. Por ejemplo, el tamaño de la úlcera de pacientes con LC tiene relación directa con la activación de células T y la producción de interferón (IFN) y del factor de necrosis tisular (TNF). Estudios anteriores de nuestro grupo mostraron que la citocina factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en asociación con el Sb^v tanto por vía subcutánea como por vía tópica (curativos oclusivos) fue más eficaz que el Sb^v y placebo, aumentando la tasa de cura y acelerando la cicatrización. Más recientemente, la miltefosina asociada al uso tópico de crema conteniendo 0,1% de GM-CSF (grupo M+GM) fue comparada al tratamiento convencional con Sb^v (grupo Sb^v) y a la miltefosina con el vehículo crema tópica (grupo M+P) en pacientes con LC causada por *L. braziliensis*. Fueron incluidos 133 pacientes, y los resultados finales mostraron una tasa de cura de 76% para el grupo M+GM, 77% para M+P y tan solo 44% para el grupo Sb^v en los casos debidos a *L. braziliensis*, y también tiempo de cicatrización más corto en los dos grupos que usaron miltefosina. El mismo estudio en 150 pacientes con LC por *L. guyanensis* mostró tasas de cura menores

causada por *L. braziliensis*. Es preocupante el hecho de que la mejor tasa de cura de la miltefosina se mantenga abajo del 80%, lo que refuerza la importancia de buscar otras alternativas para asociación. Una de esas alternativas es otra citocina, el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), que actúa inhibiendo la acción de células T CD8 citotóxicas implicadas en la patogénesis de la LC, induce a la producción de IL-10, que tiene efecto antiinflamatorio, y estimula la cicatrización cutánea en la necrólisis epidérmica tóxica y epidermolísis ampollosa. Actualmente estamos conduciendo un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado en la región de Corte de Pedra, en Bahía (Brasil), comparando el uso intrasistémico del G-CSF en asociación con el Sb^v frente a la monoterapia convencional en pacientes con LC causada por *L. braziliensis*.

PAULO MACHADO, Universidade Federal da Bahia, Brasil





PROYECTO DE INTERCAMBIO DE DATOS: UNA COLABORACIÓN EXITOSA DE redLEISH

Durante la reunión anual de redLEISH en 2018, los investigadores propusieron unir esfuerzos para compartir información recopilada por los centros de investigación de leishmaniasis cutánea (LC) en la región sobre cómo se está tratando a los niños \leq de 10 años de edad y adultos \geq de 60 años de edad y su respuesta al tratamiento. Estos grupos de la población son de particular interés porque generalmente no se incluyen en los ensayos clínicos por cuestiones éticas y de seguridad, y por lo tanto las orientaciones específicas de tratamiento son inciertas debido a la escasez de evidencias robustas. El objetivo de la propuesta a los centros participantes era compartir datos clave de sus bases de datos para describir la efectividad y tolerabilidad de los tratamientos rutinarios contra la leishmaniasis, con el propósito final de fornecer recomendaciones para los programas nacionales de leishmaniasis en América Latina para un mejor manejo de estos pacientes con LC.

Como muestra la representación esquemática del consorcio, once instituciones de redLEISH colaboraron con el proyecto. El TDR/OMS aportó fondos para organizar la recolección y el análisis de los datos. La gobernanza de la colaboración se realizó a través de teleconferencias mensuales, en las cuales el grupo pudo discutir y, en conjunto, elaborar todos los documentos del proyecto, como el protocolo de estudio —aprobado por todos los respectivos comités de ética institucionales—, la base de datos, el plan de análisis estadístico, los análisis y el informe final. Aunque la pandemia de COVID-19 haya causado retrasos en la ejecución, el plan de contingencia establecido por el grupo, así como el compromiso y esfuerzo de todos los participantes, permitieron la finalización exitosa del proyecto en marzo de 2021.

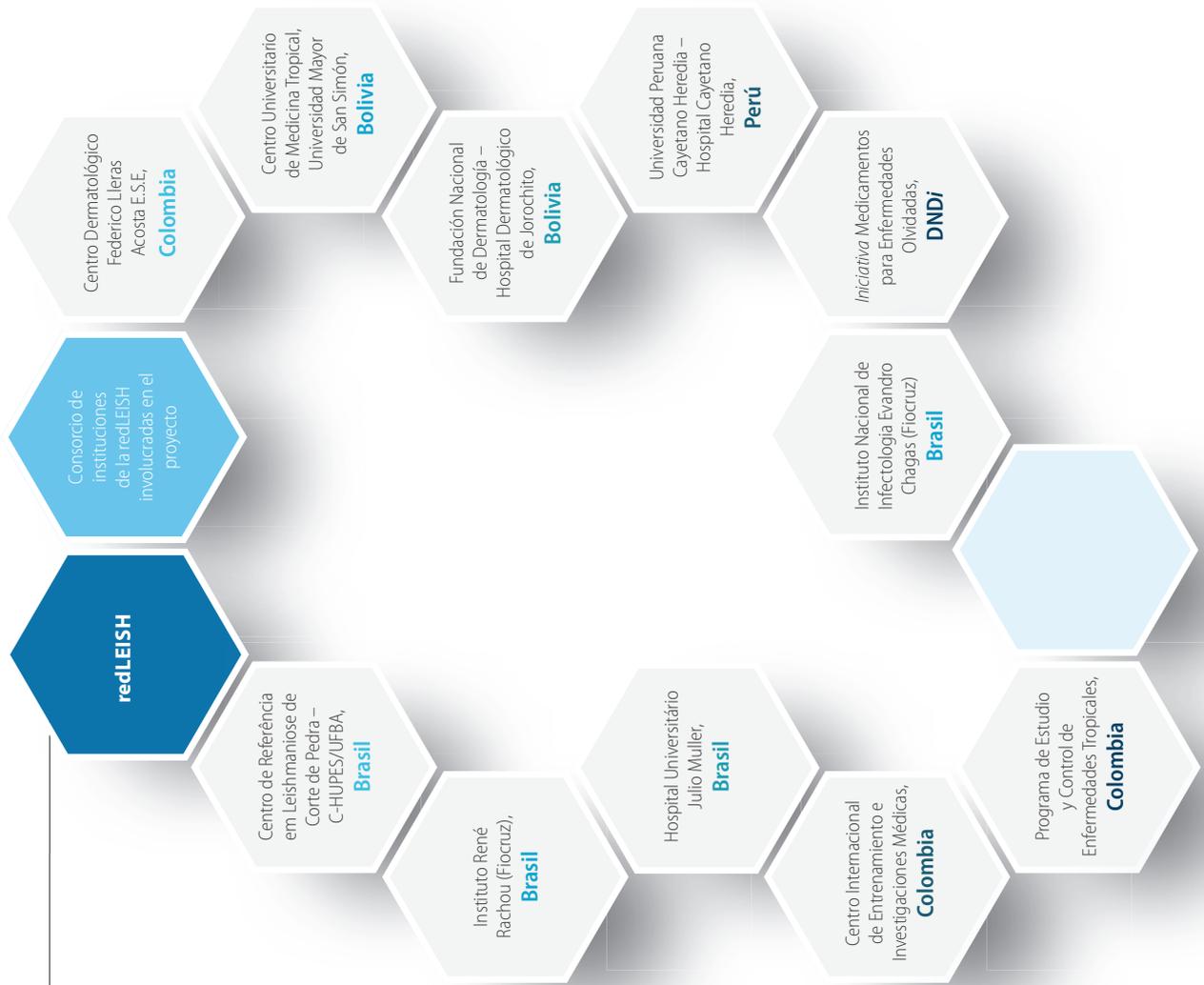
Con datos de 1.325 pacientes con LC (736 niños \leq de 10 años de edad y 589 adultos \geq de 60 años de edad) tratados entre 2014 y 2018 en los diez centros participantes en cuatro países, este es, a nuestro conocimiento, el mayor estudio colaborativo de este tipo para la LC en la región.

Una de las lecciones aprendidas es que el seguimiento de los pacientes después de iniciar los tratamientos de LC sigue representando un desafío considerable en la región: la principal razón para la exclusión fue la falta de información sobre la respuesta clínica, y el análisis de datos mostró que un bajo número de



pacientes, especialmente niños, contaban con información de seguimiento para dos consultas posteriores al tratamiento. Estas constataciones subrayan la necesidad de elaborar estrategias para mejorar el seguimiento de los pacientes, con especial atención a la población pediátrica. Como resultado indirecto de este proyecto, algunos grupos están reorganizando sus actividades de manejo de pacientes para mejorar el seguimiento. Otra constatación importante es la necesidad de aumentar e implementar el uso y acceso a opciones de tratamiento alternativas, como terapias locales (termoterapia, antimoniales intralesionales), miltefosina y anfotericina B liposomal, particularmente en pacientes de edad avanzada. Este estudio regional documenta que los antimoniales sistémicos todavía son ampliamente utilizados en estas poblaciones específicas, a pesar de su conocida toxicidad, las contraindicaciones en pacientes mayores y la larga duración del tratamiento, lo que representa una carga social, logística y financiera tanto para los pacientes como para los profesionales de salud. El uso de tratamientos que no sean los antimoniales ayudará a alcanzar la “acción nº 1 para la LC”, de la hoja de ruta para las enfermedades tropicales desatendidas de la OMS para el 2030, que tiene como objetivo “desarrollar y ampliar los tratamientos orales o tópicos fáciles de administrar que puedan ser utilizados en centros de salud”.

Actualmente estamos coordinando la divulgación de los resultados de esta colaboración productiva y exitosa que alienta a otras iniciativas regionales a abordar de manera eficaz necesidades desatendidas importantes a través de una cooperación interinstitucional regional semejante. *





AVANCES EN LA ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN MULTICÉNTRICA DE ENSAYOS DE PCR EN TIEMPO REAL CON CONSENSO PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN LAS AMÉRICAS

OTACLIO C. MOREIRA¹; ANA NILCE SILVEIRA ELKHOURY²; ELISA CUPOLILLO³

¹Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

²Organização Pan-Americana da Saúde, Brasil

³Laboratório de Pesquisa em Leishmanioses, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil



En las últimas dos décadas se registraron cerca de un millón de casos de leishmaniasis tegumentaria (LT) en las Américas. La leishmaniasis cutánea (LC) fue la manifestación más común en la mayoría de las áreas afectadas (OPS/OMS, 2020). Diferentes especies de *Leishmania* circulan en la región y causan la enfermedad en humanos. La *Leishmania braziliensis* es la más dispersa; sin embargo, otras especies también tienen importancia epidemiológica dependiendo de la región geográfica (OPS/OMS, 2019).

La sospecha clínica de la LT se confirma mediante exámenes parasitológicos directos, principalmente a través de la visualización microscópica del parásito en sualización microscópica del parásito en exámenes presentan alta especificidad, pero baja sensibilidad, lo que impulsa la búsqueda de nuevos métodos para el diagnóstico de la enfermedad. Desde el primer trabajo demostrando la utilidad del PCR para el diagnóstico de la LC, se propusieron y probaron diversas metodologías, ya sea de PCR convencional (qPCR) o de PCR cuantitativo en tiempo real (qPCR). No obstante, no hubo un esfuerzo para la estandarización y validación de una metodología para el diagnóstico de la LC, dificultando un consenso en relación con protocolos y blancos moleculares que puedan ser empleados de forma de ayudar en el diagnóstico clínico.

En este contexto, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) coordina un proyecto multicéntrico con diferentes grupos de investigaciones de países endémicos para LC, con el objetivo de que se proponga una metodología de consenso, estandarizada y validada, para el diagnóstico parasitológico de la enfermedad por qPCR. El proyecto

cuenta con la participación de siete grupos, de Argentina, Bolivia, México, Panamá, Perú y dos de Brasil.

Los ensayos de estandarización de qPCR fueron llevados a cabo con ADN extraído de promastigotes de diferentes especies de *Leishmania*, seguido de una validación clínica preliminar, a partir de muestras obtenidas en pacientes con sospecha clínica de LC y con diagnóstico parasitológico confirmado o no. Se realizaron ensayos de qPCR multiplex con blanco en la RNase P humana y 18S rDNA y HSP70 en el parásito. Una buena correlación se observó en relación con la cuantificación de parásitos por los dos blancos empleados. Considerando el examen microscópico como test de referencia ("estándar de oro") para el diagnóstico parasitológico, obtuvimos una sensibilidad de 98,5% para el análisis de qPCR simultáneamente. Además, la máxima especificidad (100%) se obtuvo para el análisis secuencial de los resultados de la qPCR para 18S rDNA, seguidos de qPCR para HSP70 únicamente para las muestras negativas para el primer blanco (Filgueira et al., 2020).



Referencias

- Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524>
- Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis. Informe Epidemiológico de las Américas. Num.9, diciembre 2020. Washington DC: OPS. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53089>
- Filgueira CPB, Moreira OC, Cantanhede LM, de Farias HMT, Porrozzir R, Brito C. et al. (2020) Comparison and clinical validation of qPCR assays targeting Leishmania 18S rDNA and HSP70 genes in patients with American Tegumentary Leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis 14(10): e0008750. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008750>



ECLIPSE: EMPODERAMIENTO DE PERSONAS CON LEISHMANIASIS CUTÁNEA

SUNETH AGAMPUDI¹; LISA DIKOMITIS²; PAULO MACHADO³; AFEWOK MULUGETA⁴; HELEN PRICE²; LENY TRAD³ EN NOMBRE DEL EQUIPO DE ECLIPSE

¹Rajarata University, Sri Lanka

²Keele University, Reino Unido

³Universidade Federal da Bahia, Brasil

⁴Mekelle University, Etiopía



ECLIPSE (Empoderamiento de las personas con leishmaniasis cutánea: programa de intervención para mejorar la trayectoria del paciente y reducir el estigma a través de la educación comunitaria) es un programa de salud global con duración de cuatro años codirigido por la profesora Lisa Dikomitis y la Dra. Helen Price en la Universidad de Keele (Reino Unido). El proyecto es financiado por el Instituto Nacional de Investigación de la Salud (NIHR), del Reino Unido.

ECLIPSE cuenta con la cooperación de un equipo internacional, interdisciplinario y multidisciplinario de la Universidad de Keele (Reino Unido), un equipo de la Universidad Federal de Bahía (Brasil) dirigido por la profesora Leny Trad y el Dr. Paulo Machado, un equipo de la Universidad de Mekelle (Etiopía) dirigido por el profesor Afeework Mulugeta y un equipo de la Universidad Rajarata (Sri Lanka) dirigido por el profesor Suneth Agampodi. Este grupo de cuatro países está compuesto por médicos, antropólogos, psicólogos, parasitólogos, especialistas en leishmaniasis y en salud pública. La alianza incluye tanto a líderes en investigación como a un extenso equipo de investigadores al comienzo de sus carreras. La Red de Políticas Públicas de ECLIPSE

SE reúne a formuladores de políticas públicas de Brasil, Etiopía y Sri Lanka.

Los investigadores de ECLIPSE están utilizando una variedad de métodos de investigación cualitativos y cuantitativos de ciencias sociales para comprender profundamente las experiencias, entendimientos y percepciones de las personas con LC, miembros de la comunidad y profesionales de la salud, y para medir el nivel de percepción y el estigma que se tiene sobre la LC. Esta información será la base para la creación de las intervenciones comunitarias de ECLIPSE y de un paquete de capacitación para el personal de salud.



EXAMINAR LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN SU CONTEXTO
(contexto social, cultural, económico, político y del sistema de salud en comunidades en situación endémica de LC)



MEJORAR EL ESTADO DE SALUD MENTAL Y FÍSICA DE PERSONAS CON LC



COPRODUCIR INTERVENCIONES CENTRADAS EN LA COMUNIDAD Y ADAPTADAS A CADA CONTEXTO



ELABORAR PAQUETES DE CAPACITACIÓN A MEDIDA PARA PROFESIONALES SANITARIOS LOCALES



LA RED ECLIPSE DE POLÍTICAS PÚBLICAS DIVULGARÁ LAS MEJORES PRÁCTICAS Y ACCELERARÁ LA DIFUSIÓN



FORTALECER LA CAPACIDAD DE INVESTIGACIÓN APLICADA A LA SALUD EN TODOS LOS NIVELES



ECLIPSE forma parte de la comunidad. En efecto, los miembros del equipo no llevarán a cabo ninguna investigación o intervención de salud pública antes de tener los aportes de residentes de comunidades afectadas por la LC en Brasil, Etiopía y Sri Lanka, que son rurales y a

menuo aisladas. Por lo tanto, un sólido compromiso y participación de la comunidad (CPC) respalda todos los aspectos de ECLIPSE, para garantizar que sus actividades sean éticas, efectivas y estén adecuadamente orientadas a las necesidades de las personas con LC y de la comunidad de

forma más amplia. El CPC es distinto en cada país donde se lleva a cabo ECLIPSE, porque las actividades de CPC son adaptadas a cada cultura y contexto específico. El objetivo es el mismo: colaborar con los miembros de la comunidad, lo que refleja el espíritu de ECLIPSE:

“No hay investigación sobre nosotros sin nosotros.”

La estrategia de CPC de ECLIPSE se basa en establecer dos grupos: (a) grupos consultivos comunitarios (GCCs) y (b) comunidades de prácticas (CdPs). Los GCCs se ubican en el ámbito comunitario y, en su mayoría, están compuestos por personas con LC y miembros de la comunidad. Las CdPs se basan en un nivel regional urbano y cuentan con la participación de

una amplia gama de interesados (como médicos, funcionarios de salud pública, formuladores de políticas públicas, expertos en la materia). El papel de los miembros de los GCCs y CdPs es opinar sobre varios aspectos del proyecto, como materiales de divulgación pública, los procesos de reclutamiento de participantes, la interpretación de los hallazgos del estudio, la creación

Más información

www.eclipse-community.com, @ECLIPSE_Keely y eclipse.community@keele.ac.uk



EL PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN DE LA MILTEFOSINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA EN BRASIL

KATHIELY MARTINS DOS SANTOS,
LUCAS EDEL DONATO, MARCIA LEITE DE SOUSA GOMES,
GT-Leishmanioses
Coordenação-Geral de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial – CGZV
Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis – DEIDT
Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde (SVS/MS), Brasil



El trayecto de la incorporación de la miltefosina para el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria (LT) en Brasil se remonta aproximadamente diez años atrás, cuando en 2010, la entonces Comisión de Incorporación de Tecnologías del Ministerio de Salud (CITEC) resolvió la incorporación del medicamento por el Sistema Único de Salud (SUS). Ese mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconsejó la inclusión de la miltefosina en la Lista de Medicamentos Esenciales, recomendando a los organismos reguladores de los países que priorizaran este producto dentro de los sistemas públicos de salud.

Inmediatamente después, comenzó a regir en el país la Ley nº 12.401, del 28 de abril de 2011, que reglamenta sobre la asistencia terapéutica y la incorporación de tecnología en la salud en el ámbito del SUS. La creación de esta ley prohibió, en todas las esferas de gestión del SUS, el despacho, pago, resarcimiento o reembolso de medicamentos y productos, nacionales o importados, sin registro sanitario en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa). Además, la referida ley creó la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC), en sustitución de la CITEC. La normalización de las directrices de esta nueva comisión está respaldada por el Decreto nº 7.646/11, que tiene el efecto de reglamentar la estructura y las competencias de la Comisión.

Finalmente, la creación del reglamento impuesto por la mencionada ley de in-



corporación de tecnología en el SUS hizo que, en aquel momento, en que pesaba la resolución de la CITEC, no se concretara la incorporación de la miltefosina en el SUS.

En 2016, el Grupo Técnico de las Leishmaniasis de la Secretaría de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud retomó la propuesta de incorporación de la miltefosina, solicitando a la CONITEC una nueva valoración del pedido.

El 10 de noviembre de 2016, el Plenario de la CONITEC recomendó, por unanimidad, la incorporación de la miltefosina al SUS para el tratamiento de personas afectadas por la leishmaniasis tegumentaria, llevando el tema a la Consulta Pública nº 40 de la cual derivaron seis contribuciones de índole técnica y otras tres de experiencia u opinión. Ninguna de estas influyó en el mérito de la recomendación preliminar.

No obstante la recomendación unánime, ratificada por el resultado de la Consulta Pública, la obra generada por el ordenamiento jurídico persistía en el camino de la incorporación de la miltefosina, lo que fue solucionado a partir del Dictamen nº 00573/2017, de la Consultoría Jurídica (Conjur) ante el Ministerio de Salud, la cual —restringida a los aspectos de jurisdicción— se volcó por la posibilidad jurídica de que la CONITEC resolviera sobre medicamentos sin registro en Anvisa, con



fundamento en la Ley nº 9.782, del 26 de enero de 1999, la cual exime de registro a los medicamentos y otros insumos estratégicos, cuando son adquiridos por intermedio de organismos multilaterales internacionales y para uso en programas de salud pública por el Ministerio de Salud y sus entidades vinculadas.

La Resolución nº 56, del 30 de octubre de 2018, convirtió en pública la decisión de incorporar la miltefosina para el tratamiento de primera línea de la leishmaniasis tegumentaria en el ámbito del SUS. Hasta la incorporación, las alternativas terapéuticas disponibles eran de uso exclusivamente parenteral, y aunque eficaces, factores limitantes, como la estrecha ventana terapéutica, el tiempo de tratamiento y la necesidad de que fuera asistido en el nivel ambulatorio u hospitalario, vinculado a la vulnerabilidad social de la pobla-

ción más susceptible a la enfermedad, favorecían la alta tasa de abandono terapéutico, además del mayor riesgo de culminar en fallecimiento en consecuencia de los eventos adversos causados por los medicamentos disponibles.

Garantizar la oferta del primer tratamiento de uso oral para LT en el SUS configura, por lo tanto, una respuesta a los esfuerzos para que más brasileños puedan ser atendidos y tratados con seguridad y eficacia, con abordajes menos invasivos, más accesibles y que promuevan la adhesión al tratamiento.

La Resolución nº 3.047, del 28 de noviembre de 2019, incluyó la miltefosina al Anexo II de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (Rename, 2020), atribuyendo la competencia de su financiamiento, adquisición y distribución a los estados y Distrito Federal

y al Ministerio de Salud por intermedio del Componente Estratégico de la Asistencia Farmacéutica.

Aún en la lista de los aspectos regulatorios y en virtud del potencial de re-rotogénesis, en Brasil la miltefosina fue enmarcada en la Lista C1 de la Resolución nº 344, del 12 de mayo de 1998, la cual aprueba el reglamento técnico sobre sustancias y medicamentos sujetos a control especial.

La Resolución de Anvisa RDC nº 337, del 11 de febrero de 2020, que trata de la inclusión de la miltefosina a la Resolución de control especial, estableció criterios nacionales para la prescripción, despacho y uso por pacientes en edad fértil, aportando, inclusive, aspectos sanitarios relacionados con el rotulado y prospecto del medicamento, entre otros.

Basado en este reglamento y considerando las evidencias disponibles, las orientaciones sobre el uso de la miltefosina para el tratamiento de la LT en el SUS, así como sobre su moni-

torio y control, fueron consignadas en la Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS.

Actualmente, en la red pública de salud brasileña, la miltefosina está indicada para el tratamiento de la LT en primera línea, siendo desaconsejado su empleo terapéutico para la forma mucocutánea de la enfermedad, orientándose a que sea evaluado por un médico especialista. Lo mismo se aplica a los niños con peso corporal inferior a 30 kg, pacientes en edad reproductiva con posibilidad de embarazo y personas que conviven con la coinfección *Leishmania/HIV*, para las

cuales se admite el uso de miltefosina solo cuando se observe falla del tratamiento convencional.

El esquema posológico aconsejado recomienda la administración de 2,5 mg/kg/día de miltefosina 50 mg, por vía oral, dividida en dos a tres dosis diarias, hasta el límite de 150 mg/día (tres cápsulas/día), por 28 días. Se resalta la importancia de que las dosis sean administradas con las comidas, con el objetivo de minimizar los efectos gastrointestinales indeseables, principalmente náuseas y vómitos. Para pacientes con peso corporal entre 30 y 45 kg, la dosis diaria recomendada es de 100 mg (dos cápsulas/día).

El tratamiento se realiza en dos etapas de 14 días cada una, con nueva consulta médica para evaluación en el 13º y 28º

día de tratamiento. Ese flujo propuesto buscó garantizar la seguridad del paciente, permitiendo su seguimiento durante el tratamiento y al finalizar, con el fin de que sean monitoreadas la evolución y adherencia y mitigados los riesgos de error de administración.

Otro aspecto tomado en consideración en el proceso de estructuración de la implementación del tratamiento en la red pública de salud fue el sobranje de medicamentos y cómo desecharlos. Debido al marco de la Resolución nº 344/1998, queda prohibido el fraccionamiento del medicamento a base de miltefosina por los servicios de salud, así, la estrategia adoptada fue el reembarque nacional. Mediante un acuerdo entre el Ministerio de Salud y el laboratorio Farmanguinhos de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), los blísters

PACIENTE EN EDAD REPRODUCTIVA DIAGNOSTICADA CON LT

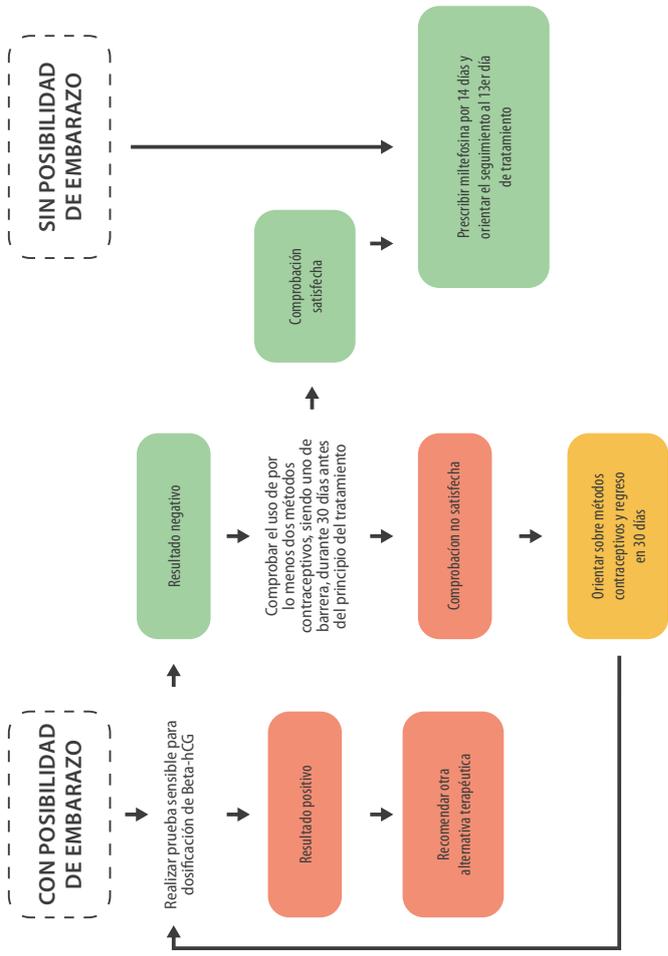


Figura 1: Flujo para indicación terapéutica de miltefosina en el tratamiento de pacientes en edad fértil diagnosticadas con LT





fueron reacomodados en embalajes secundarios conteniendo 42 cápsulas cada uno, lo que permite que cada paciente reciba exactamente la cantidad necesaria para su tratamiento de 14 días (correspondiente a una etapa).

Se preveía, sin embargo, la posibilidad de medicamentos sobrantes en los casos en que el esquema terapéutico se restringiera al uso de dos cápsulas diariamente. Para estos casos, el Ministerio de Salud adoptó el Acuerdo de Devolución. En la entrega del medicamento, el paciente y el farmacéutico firman el documento donde ambos se comprometen a devolver o recoger el eventual sobrante, para que los servicios de salud puedan desecharlo de la forma debida. El medicamento sobrante es verificado por los servicios en cada nueva consulta médica, durante el tratamiento.

Pacientes en edad reproductiva con posibilidad de embarazo pueden hacer uso de la miltefosina siempre que se consideren las precauciones descritas en la Figura 1. Se encuadra en la categoría “paciente en edad fértil” quien se encuentra entre la menarca y la menopausia (primera y última menstruación, respectivamente).

El test sensible para dosificación de Beta-hCG es realizado inmediatamente al inicio del tratamiento y repetido mensualmente, hasta finalizar los cuatro meses después de concluir o interrumpir el tratamiento. Para pacientes con ciclos menstruales irregulares, el test de embarazo se realiza cada dos semanas, hasta el final de los cuatro meses después de concluir o interrumpir el tratamiento.

Se orienta a que la dosificación de Beta-hCG sea realizada hasta 24 horas antes del inicio del tratamiento. Fuera de este plazo, el resultado es considerado inoportuno y, por temas de seguridad, se recomienda repetirlo.

No se encuadran en las exigencias relacionadas anteriormente las pacientes que hayan realizado un procedimiento de esterilización definitiva o con menopausia confirmada como mínimo hace dos años.

Si se produjera el embarazo durante el tratamiento, el uso de la miltefosina debe ser inmediatamente suspendido y el hecho notificado a los organismos competentes.

Transcurrido todo el trayecto para la incorporación de la miltefosina, actualmente la red pública de salud brasileña vive los primeros meses de garantizar la oferta del medicamento, un hito celebrado por todos los actores involucrados y especialmente por los usuarios del SUS que disponen del primer tratamiento de uso oral en el contexto de la LT.

Diversos países enfrentan problemas relacionados con el acceso a la miltefosina, sobre todo en cuanto al precio y a la disponibilidad comercial. Hoy el SUS cuenta con la capacidad de oferta de la miltefosina para cerca de 15% de los casos de LT conocidos y, se vislumbra la ampliación de esa capacidad al 25% para el próximo año.

El medicamento está disponible en todo Brasil y, en esta primera etapa de implementación de la tecnología, el acceso se restringe a los servicios especializados. Los próximos pasos estarán concentrados en la calificación, ampliación y sostenibilidad del acceso de esta tecnología en el SUS. •

EXPEDIENTE:

Consejo Editorial:

Byron Arana, Joelle Rode y Marina Certo

Traducción:

Carolina Alfaro y Scriba Traduções

Fotos:

Fabio Nascimento, Mariana Abdalla y Vinicius Berger

Coordinación:

Joelle Rode

Revisión:

Carolina Alfaro, Joelle Rode, Karla Menezes y Marina Certo

Diseño gráfico:

Alerta!design

Producción:

Karla Menezes y Marina Certo

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

DNDi América Latina

Rua São José 70, sala 601- CEP 20010-020 - Rio de Janeiro, Brasil
Tel: +55 21 2529-0426 | www.dndial.org

Sede DNDi

15 Chemin Camille-Vidart 1202 - Ginebra, Suiza
Tel: +41 22 906 9230 | Fax: +41 22 906 9231 | www.dndi.org